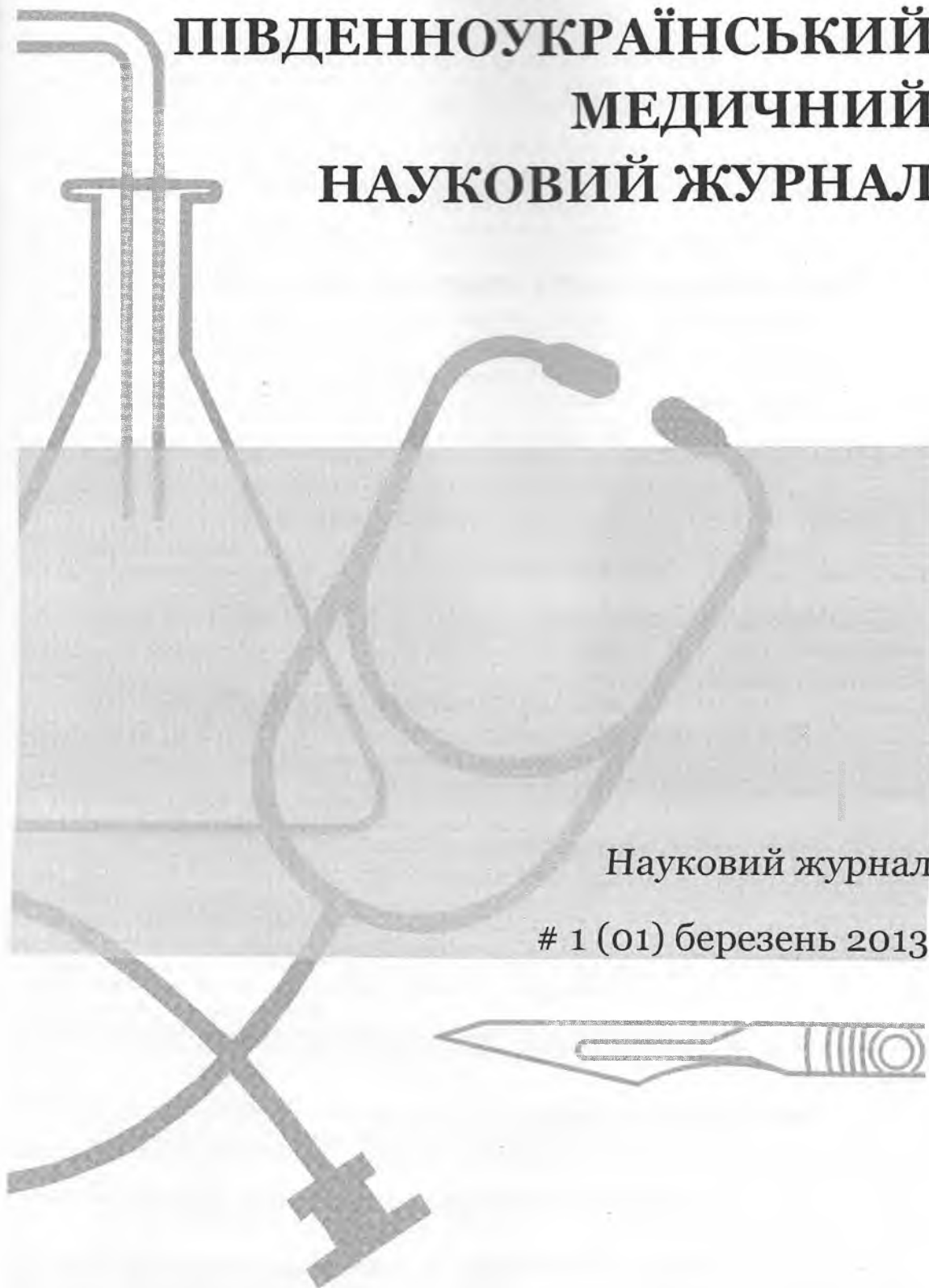


# ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



Науковий журнал

# 1 (01) березень 2013

Одеса  
2013

мового рівня гомоцистеїну та оптимізує ліпідний спектр крові у переважної більшості хворих з артеріальною гіпертензією.

Таким чином, отримані дані мають важливе практичне значення при визначенні диференційованого підходу в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

#### Література:

1. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / Blacher J., Staessen J., Girerd X. [et al.] // Arch. Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1085–1089.
2. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба / Ю. М. Сіренко. – К.: Здоров'я, 2009. – 240 с.
3. Визир В. А. Взаимосвязь провоспалительной активации и тяжести стенокардических поражений брахиоцефальных артерий атеросклеротической природы у больных с артериальной гипертензией / В. А. Визир, А. Е. Березин, А. В. Демиденко // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 216. – С. 14–18.
4. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / Comparative Risk Assessment Collaborating Group; M. Ezzati, A. D. Lopez, A. Rodgers [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1347–1360.
5. Безродная Л. В. Артериальная гипертензия и дислипидемия / Л. В. Безродная // Здоров'я України. – 2007. – № 8. – С. 28–29; № 9. – С. 10.
6. Горбась І. М. Дисліпідемія: епідеміологічний погляд / І. М. Горбась // Практична ангіологія. – 2011. – № 1 (40). – С. 28–31.
7. Коваленко В. Н. Гиполипидемическая терапия как основа снижения сердечно-сосудистого риска / В. Н. Коваленко, Д. А. Затейщиков // Здоров'я України. – 2009. – № 19 (224). – С. 17.

**Васильєва Н. В.**  
доцент

кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології  
імені С. М. Савенка  
**Яремчук О. Б.**

доцент

кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології  
імені С. М. Савенка

**Білоус І. І.**

доцент

кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології  
імені С. М. Савенка

**Павлович Л. Б.**

доцент

кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## СТАН ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ АНТИОКСИДАНТІВ

**Анотація:** Стаття присвячена дослідженню особливостей неврологічного статусу, вивченню та порівнянню показників оксидантної та антиоксидантної глутатионової систем крові у 27 пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією, яка була обумовлена церебральним атеросклерозом та гіпертонічною хворобою. На клінічному та патогенетичному рівнях чітко доведено позитивний ефект комплексного лікування з включенням Мексидолу.

**Аннотация:** Статья посвящена исследованию особенностей неврологического статуса, изучению и сравнению показателей оксидантной и антиоксидантной глутатионовой систем крови у 27 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной церебральным атеросклерозом и гипертонической болезнью. На клиническом и патогенетическом уровнях четко доказан положительный эффект комплексного лечения с использованием Мексидола.

**Summary:** The article is devoted to researching of peculiarities of neurological status, to studying and comparative analysis the indices of oxidative and antioxidative glutathione blood systems in 27 patients with Dyscirculatory Encephalopathy caused by Atherosclerosis and Hypertonic Disease. The positive effect of complex treatment with Mexidol was expressly showed on clinical and pathogenetical levels.

Цереброваскулярна патологія – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я в багатьох країнах світу, у т.ч. в Україні. У зв'язку із зростанням розповсюдженості таких факторів ризику, як гіпертонічна хвороба, церебральний атеросклероз, цукровий діабет, гіподинамія, експертами ВООЗ прогнозується збільшення кількості цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). В структурі останніх розрізняють гострі та хронічні форми. За даними

фахівців [1] серед усіх форм ЦВЗ близько 96% належить саме хронічним розладам мозкового кровообігу (дисциркуляторній енцефалопатії - ДЕ).

Згідно сучасним уявленням, ДЕ є наслідком повільно прогресуючої недостатності кровопостачання, що призводить до розвитку множинних дрібновогніщевих некрозів мозкової тканини і зумовлює наростання розладів функцій головного мозку. В МКХ-10 термін «ДЕ» відсутній, але рубрики «гі-

пертензивна енцефалопатія» та «хронічна ішемія мозку» можуть відповідати проявам ДЕ. В країнах СНД, в т.ч. Україні, для визначення хронічної ішемії мозку використовується термін «ДЕ».

Завдяки багаторічним дослідженням встановлено, що в процесі прогресування ДЕ на всіх структурно-функціональних рівнях судинної системи головного мозку формується складний комплекс первинних деструктивних, вторинних репаративних змін та адаптивних процесів, а також накопичені дані про роль дестабілізації мембранних процесів вільними радикалами в розвитку цього захворювання. Ось чому актуальним є призначення мембраностабілізуючих препаратів, які поєднують антиоксидантні та протиішемні властивості.

З огляду на вищезазначене, увагу науковців привертає Мексидол – препарат, фармакологічний ефект якого зумовлений прямою антигіпоксичною та антиоксидантною діями. Він підвищує синтез АТФ, інгібує гіперпродукцію вільних радикалів, стабілізує мембранні структури [2].

Метою даного дослідження стала оцінка ефективності курсового застосування Тіоцетама в складі комплексного лікування на якість реабілітації хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, обумовленою церебральним атеросклерозом та артеріальною гіпертензією.

В дослідження увійшло 27 пацієнтів з ДЕ. Середній вік пацієнтів в цілому по групі становив  $56,0 \pm 1,8$  року. ДЕ I стадії діагностована у 11 хворих (40,7 %), ДЕ II стадії — у 16 хворих (59,3 %). Всі пацієнти були розділені на дві підгрупи: пацієнти I підгрупи (13 осіб) отримували базисне лікування (трентал, актовегін, кавінтон), пацієнти II підгрупи (14 осіб) додатково отримували Мексидол у вигляді 5% розчину по 2 мл в/м упродовж 10 днів.

З метою оцінки клінічної ефективності досліджуваного препарату хворим проводилося комплексне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження [3], використовувалися рутинні інструментальні методи обстеження та біохімічні методи діагностики.

Нейропсихологічне дослідження включало: дослідження уваги за допомогою методики „Пошук чисел за таблицями Шульте” з оцінкою часу виконання завдання; дослідження розумової працездатності за методикою «Серійний рахунок 100-7» з оцінкою часу виконання тесту і кількості помилок; дослідження пам'яті за методикою «Запам'ятовування десяти слів». У роботі застовувалися тести на увагу – тест Крелеліна-Курочкіна, тест на дослідження активної уваги, а також для перевірки здібностей до арифметичних дій в усній формі. Методику відшукування чисел у таблицях Шульте використовували в роботі для дослідження обсягу уваги, виявлення швидкості орієнтовально-пошукових рухів погляду, а також рухомості основних нервових процесів (збудження і гальмування). Стан когнітивних викликаних потенціалів (ВП) досліджували за допомогою багатифункціонального комп'ютерного комплексу

«Нейро-МВП». При отриманні результатів оцінювали форму кривої, наявність усіх компонентів, показники латентних періодів та амплітуд компонентів потенціалу.

Біохімічні показники в кожній підгрупі вивчали до початку лікування та на 14-й день лікування. Контрольну групу для оцінки лабораторних показників склали 27 практично здорових осіб віком від 40 до 54 років. Стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) [4]. Про стан антиоксидантної глутатіонової системи (АОС) судили за рівнем відновного глутатіону (Г-SH) [5], активністю глутатіон-S-трансферази (ГТ) [6] та глутатіонпероксидази (ГП) [6].

Аналіз перебігу та клінічної симптоматики ДЕ I стадії продемонстрував наявність малосимптомного перебігу захворювання у 9 пацієнтів (81,8%), коли в неврологічному статусі виявлялася розсіяна неврологічна мікросимптоматика (субкортикальні рефлексі, порушення конвергенції та ін.), або псевдоневрастенічний синдром зі скаргами хворих на дратівливість, забудькуватість, неухабність (72,7%). У пацієнтів з II стадією ДЕ з'являлися чіткі ознаки судинної недостатності дифузного або регіонарного типу. Вона проявлялася прогресуючим зниженням пам'яті (у т.ч. професійної), зниженням працездатності, ослабленням функціональної активності (81,25 %). Виявлялися зміни особистості: дратівливість, в'язкість мислення, балакучість, неконтактність, іноді - апатія, пригнічений настрій, нескритична оцінка свого стану, розвиток егоцентризму, тобто спостерігались емоційно-особистісні зміни. Були виявлені і патологічні зміни характеру та поведінки: грубість, вразливість. Порушувался інтелект, звужувалося коло інтересів. Типовою ознакою був поганий нічний сон (68,75 %) при сонливості вдень.

Симптоми органічного ураження головного мозку ставали чіткішими. Поряд із розсіяною мікроорганічною симптоматикою виявляли чіткіші та стійкіші, ніж у першій стадії, рефлекс Марінеску-Радовича та ротовий рефлекс Бехтерева (56,25 %). З'являлася асиметрія черепної іннервації (31,25 %). Значно підвищувалися глибокі рефлексі з розширенням рефлексогенних зон, нерідко вони були асиметричні, виявлялися патологічні рефлексі (31,25 %). Поряд із недостатністю пірамідної системи розвивалася й екстрапірамідна недостатність: невизначеність мимічних реакцій, брадикінезія, тремор пальців кисті (25,0 %). Мали місце порушення м'язового тону у вигляді пластичної гіпертонії (31,25 %). З'являлися ознаки ураження мозочка і стовбурових відділів головного мозку: вестибулярні, координаційні, атаксичні розлади.

Результати дослідження стану процесів ПОЛ та активності АОС в різних групах наведені в таблиці I. Вони свідчать про активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та пригнічення активності захисної глутатіонової системи крові при ДЕ.

Таблиця 1.

Показники пероксидного окиснення ліпідів та глутатіонової системи крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію ( $M \pm m$ )

Показники	Групи	Контрольна група	До лікування (n=27)	I підгрупа (n=11)	II підгрупа (n=16)
МА, мкМ/л еритроцитів		20,37 $\pm$ 0,28 n=28	39,45 $\pm$ 0,53*	33,74 $\pm$ 0,64* p< 0,02	23,08 $\pm$ 0,26* p< 0,001
Г-SH, мкМ/мл крові		1,12 $\pm$ 0,013 n=28	0,84 $\pm$ 0,013*	0,85 $\pm$ 0,03* p> 0,05	1,09 $\pm$ 0,02 p< 0,001
ГТ, нМ/мл плазми хв.		69,41 $\pm$ 1,18 n=27	93,06 $\pm$ 1,04*	81,96 $\pm$ 2,07* p< 0,05	70,42 $\pm$ 0,95 p< 0,001
ГП, мМ/мл крові хв.		20,46 $\pm$ 0,46 n=27	13,37 $\pm$ 0,12*	14,47 $\pm$ 0,23* p> 0,05	19,34 $\pm$ 0,22* p< 0,001

Примітка: зірочкою (\*) позначена вірогідність відносно контрольної групи;

p - вірогідність відносно групи до лікування.

Наведені показники свідчать про те, що найбільш суттєві зміни стосувалися рівня МА: він зріс на 94%. МА - це один з кінцевих продуктів ПОЛ. Його збільшення вказує на активацію вільнорадикального окиснення ліпідів. Зміни АОС були незначущими. Зокрема, активність ГТ до лікування зросла на 34%, а рівень Г-SH та активність ГП зменшилися на 25% та 35% відповідно. Зменшення рівня Г-SH пояснюється здатністю пероксидів ліпідів окислювати тіолову групу цього коферменту. Фермент ГП приймає участь у знешкодженні пероксидів. За умови порушення обміну глутатіону, дефіциту активності ГП змінюється відновлений потенціал клітини і знешкодження пероксидів. З іншого боку, стає зрозумілим, що через низьку спорідненість ферменту з Г-SH активність глутатіонпероксидазної системи істотно залежить від його концентрації. Зростання активності ГТ у крові хворих може бути пов'язане зі швидкістю утворення глутатіонових кон'югатів, тобто свідчить про збільшення вмісту останніх в організмі.

Після звичайного комплексного лікування найбільш суттєві зміни спостерігалися з боку рівня МА та активності ГТ. Одночасно в II підгрупі хворих, в схему лікування яких включали Мексидол, спостерігалися суттєві зміни з боку як оксидантної, так і антиоксидантної систем крові. Всі біохімічні показники крові у хворих цієї групи максимально наближались до показників крові до лікування (p< 0,001).

У результаті проведеного дослідження виявилось, що у 7 пацієнтів I підгрупи (63,3 %) і 13 пацієнтів II підгрупи (81,25 %) після проведеного лікування вірогідно покращуються показники уваги та здатності до здійснення рахунку за тестом Крипеліна, наближаючись до норми. У всіх групах пацієн-

тів вірогідно збільшилася швидкість відшукування чисел у таблиці Шульце. Таким чином, у II підгрупі відмічалася вірогідне поліпшення показників нейропсихологічного статусу: зменшилася виснажуваність, підвищився темп сенсомоторних реакцій та переключення уваги; вірогідно покращилися показники уваги, короточасної та довготривалої пам'яті. При аналізі результатів когнітивних викликаних потенціалів (ВП) виявлено зменшення латентного періоду компонента P3, наявність якого пов'язана з розпізнаванням, запам'ятовуванням і підрахунком стимулів, у II підгрупі на 55,0 % (p<0,05), у I підгрупі - на 36,0 % (p<0,05). Це вказує на більш виражене покращання когнітивних функцій у хворих, які приймали Мексидол у складі комплексного лікування.

#### Висновки.

1. Отримані дані продемонстрували наявність розсіяної неврологічної симптоматики у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію I стадії, чіткі ознаки судинної недостатності дифузного або регіонарного типу у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії.

2. У хворих на ДЕ різних стадій на фоні атеросклерозу та артеріальної гіпертензії відмічається вірогідне підвищення рівня малонового альдегіду та пригнічення активності антиоксидантної системи крові.

3. За дослідженням стану антиоксидантної глутатіонової системи крові встановлено зростання активності глутатіон-S-трансферази та зниження активності глутатіон-пероксидази.

4. Клінічно-біохімічні зіставлення дозволили встановити, що комплексне лікування з Мексидолом є більш ефективним не тільки на клінічному, але і на патогенетичному рівнях.

#### Література:

1. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия - современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України. - 2006. - № 15-16. - С.16-18.
2. Шалашова М.Л. Применение мексидола в комбинированной терапии с традиционными антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертензией с признаками хронической церебрально-сосудистой недостаточности / М.Л. Шалашова, Н.Г. Дудаева, Т.В. Головачева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - № 1. - С.5-9.

3. Яворская В.А. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы / В.А.Яворская, Ю.В.Фломин, А.В.Гребенюк // Междунар. неврол. ж. – 2008. – № 2 (18). – С. 32-40.
4. Васильева Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатионової систем крові хворих в різні періоди мозкового інсульту //Буковинський медичний вісник. – 1998. – Т.2, № 2. – С. 80-84.
5. Мешишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Дис. ...докт.биол.наук. – К, 1991. – 254с
6. Мешишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония /И.Ф. Мешишен, И.В. Петрова //Украинский биохим. журнал. – 1983. – Т.55, №6. – С.571-573.

Welchinska O. V.

Associate professor of department of bioorganic, biological and pharmaceutical chemistry of National Medical University of A. A. Bogomolets Kyiv, Ukraine

## BIOLOGICAL ACTIVITY OF BACTERIAL LECTINS AND THEIR MOLECULAR ADDUCTS WITH HETEROCYCLIC BIS-ADDUCTS

**Summary:** A new convenient method for the preparation of heterocyclic bis-adducts of imidazole, benzimidazole, uracile with 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroethane is described. The reactions are catalysed by the 18-crown-6-complex. The critical toxicity and antitumour activity of saprophytic strains *Bacillus* genus (*B. subtilis* 668 IMV and *B. polymyxa* 102 KGU) extracellular lectins were studied. It was discovered that these substances apply to a few toxic preparations and have a expression antitumour action on the tumours: Carcinosarcoma Walker 256, Lymphosarcoma Plissa and Sarcoma 45. The new molecular adducts were created with bacterial lectins and some heterocyclic bis-adducts. A strongly antitumour effect of these adducts has been registered: of growth relaxation of the Lymphosarcoma Plissa tumour mass was 62,5-82,01%.

**Анотация:** Описано новый препаративный метод отримання гетероциклічних біс-аддуктів: імідазолу, бензімідазолу, урацилів та 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлоретану при міжфазному каталізі 18-краун-6-комплексом. Вивчено гостру токсичність та протипухлинну активність позаклітинних лектинів сапрофітних штамів бактерій роду *Bacillus* (*B. subtilis* 668 IMB та *B. polymyxa* 102 КДУ). Встановлено, що ці речовини відносяться до малотоксичних препаратів та мають виражену протипухлинну дію у відношенні пухлин: Карциносаркоми Уокера 256, Лімфосаркоми Плісса та Саркоми 45. Створено нові молекулярні адукти бактерійних лектинів з деякими гетероциклічними біс-аддуктами. Зареєстровано високий протипухлинний ефект цих адуктів: гальмування росту Лімфосаркоми Плісса було 62,5-82,01%.

**Аннотация:** Описан новый препаративный метод получения гетероциклических бис-аддуктов: имидазола, бензи-мидазола, урацилов и 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлорэтана при межфазном катализе 18-краун-6-комплексом. Изучена острая токсичность и противоопухолевая активность внеклеточных лектинов сапрофитных штаммов бактерий рода *Bacillus* (*B. subtilis* 668 IMB и *B. polymyxa* 102 KGU). Установлено, что эти вещества относятся к малотоксичным препаратам и обладают выраженным противоопухолевым действием в отношении опухолей: Карциносаркомы Уокера 256, Лимфосаркомы Плисса и Саркомы 45. Созданы новые молекулярные аддукты бактериальных лектинов с некоторыми гетероциклическими бис-аддуктами. Зарегистрирован сильный противоопухолевый эффект этих аддуктов: торможение роста Лимфосаркомы Плисса составляло 62,5-82,01%.

The ability for lectin secretion of saprophytic strains of sporeform bacteria of the *Bacillus* genus has been elegantly shown by us early [1]. These lectins have a specific to sialic acid; they are inductors of  $\gamma$ -interferon and antitumour agents also [1, 2]. It is known that the heterocyclic systems such as: uraciles, benzimidazole and imidazole are main components of antitumour drugs, anxiolytic agents or bactericides [3-6].

The construction the principle new medical preparations on the basis of the saprophytic strains bacterial lectins and heterocyclic bis-adducts it is very perceptively.

In this paper we report the synthesis and characterization of heterocyclic bis-adducts, the toxicity and antitumour activity of bacterial lectins from *Bacillus* saprophytic strains and antitumour activity of new molecular complexes bacterial lectins with same heterocyclic bis-adducts.

**Materials and methods.** The bis-adducts 3a-f of unsubstituted benzimidazole, imidazole, and substituted uraciles with 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroethane are obtained under phase-transfer conditions in alkaline medium. The reactions are

catalyzed by the 18-crown-6-complex. The method reported for the synthesis of bis-adducts 3a-f is based on the reactions which involve elimination of fluorine hydride, formation of the intermediate 1,1-difluoro-2-bromo-2-chloroethene which react with nucleophilic molecules [7]. The majority of the organic solvents (benzene, DMFA, hexane, ethyl ether) employed in the present studies were distilled before use. Organic solvents were dried over anhydrous magnesium sulfate or metallic sodium.

IR spectra were recorded in a UR-20 spectrometer ("Charles Ceise Hena" Germany). The PMR spectra were recorded in DMCO-d<sub>6</sub> (DMSO-D<sub>6</sub>) on a 200 MHz Bruker WP-200 ("Bruker" Switzerland) or Varian T-60 spectrometer ("Varian", USA).

The lectin preparations were obtained by treatment of culture Liquid of two saprophytic strains *Bacillus* from Ukrainian Collection of Microorganisms of Institute of Microbiology and Virology (IMV): *B. subtilis* 668 IMV and *B. polymyxa* 102 KSU (Kiev State University); in future: lectin 668 and lectin 102)